

ARTIGO ORIGINAL

Acta Med Port 2005; 18: 261-266

ANEMIA POR DEFICIÊNCIA DE FERRO NO LACTENTE

Resultados preliminares do desenvolvimento aos cinco anos*

HENEDINA ANTUNES, SÓNIA GONÇALVES, A. TEIXEIRA-PINTO, A. COSTA-PEREIRA, R. TOJO-SIERRA,
ÁLVARO AGUIAR

Serviço de Pediatria. Hospital de São Marcos. Departamento de Psicologia, Universidade do Minho. Braga. Serviços de Pediatria e de Biostatística e Informática Médica, Faculdade de Medicina do Porto. Porto. Universidade de Santiago de Compostela, Espanha.

RESUMO

Introdução: Pesquisas conduzidas, sobretudo em países em vias de desenvolvimento, mostraram associação entre anemia por deficiência de ferro (ADF) em lactentes e atraso de desenvolvimento a curto e a longo prazo. Este trabalho tem como objectivo a avaliação do desenvolvimento de crianças aos cinco anos de vida, que tiveram, ou não, ADF em lactentes.

Métodos: Vinte e sete crianças com ADF diagnosticada aos nove meses de idade e 28 controlos sem anemia foram seguidos até aos cinco anos de vida. Aos nove meses e aos cinco anos foi efectuada colheita de sangue para hemograma e doseamento de ferro, de transferrina e de ferritina. As crianças com hemoglobina <110 g/l e ferritina <12 ng/ml foram diagnosticadas como tendo ADF e tratadas com ferro oral até correcção da ADF. A proteína C reactiva e o anticorpo para a hepatite A foram doseados aos cinco anos. Aos cinco anos foram avaliados o desenvolvimento cognitivo e motor usando o teste de Griffiths.

Resultados: Aos nove meses de idade os lactentes com ADF tinham média (desvio-padrão) de hemoglobina: 102,5 g/l (5,9) g/l e ferritina: 5,6 ng/l (3,1) ng/ml. Aos cinco anos todas as crianças eram saudáveis, sem anemia. Uma criança apresentava anticorpo positivo para o vírus da hepatite A. A média (desvio-padrão) - p do resultado do teste de Griffiths aos cinco anos, das crianças com ADF aos nove meses/sem ADF aos nove meses de idade: quociente (q) geral - 100,8 (6,6)/99,5 (7,1) - 0,48; q motor 110,2 (6,9)/109,3 (6,5) - 0,62; q pessoal-social - 99,1 (11,4)/95,7 (11,6) - 0,28; q audição-linguagem - 93,8 (9,1)/95,3 (13,7) - 0,64; q olho-mão - 98,2 (13,2)/99,1 (14,3) - 0,79; q desempenho - 97,5 (17,6)/96,9 (13,6) - 0,88; q raciocínio-prático - 89,8 (9,1)/86,3 (7,1) - 0,21.

Conclusões: Como apenas uma criança apresenta aos cinco anos anticorpo contra o vírus da hepatite A, este estudo pode considerar-se de uma região desenvolvida. Estes resultados de desenvolvimento sugerem que pelo menos em regiões desenvolvidas a correcção da ADF ligeira em lactentes quando efectuada precocemente pode não afectar o desenvolvimento global aos cinco anos.

Palavras-chave: anemia por deficiência de ferro; desenvolvimento; lactentes; teste de Griffiths.

* Trabalho subsidiado pela Comissão de Fomento de Investigação em Cuidados de Saúde. P. I. N.º 19/99.

SUMMARY

IRON DEFICIENCY ANEMIA IN INFANTS

Preliminary development results at five years

Introduction: Research, mostly conducted in developing countries, have suggested short and long term developmental delay in children who had iron-deficiency anemia (IDA) in their early life. This study aims to evaluate the development of 5-years old children who were diagnosed IDA at 9 months of age. **Methods:** 27 children with IDA diagnosed at 9 months of age and 28 non-anemic controls were followed-up until they were 5 years old. At 9 months of age and at 5 years of age, blood samples were collected for blood count, iron, transferrin and ferritin. Children with hemoglobin < 110 g/l and ferritin < 12 ng/ml were diagnosed with IDA and received iron treatment for IDA correction. C Reactive Protein and antibody to hepatitis A virus were also studied at 5 years of age. At this age, children's motor and cognitive development were accessed using Griffith's test. **Results:** At 9 months of age, IDA children had [mean (SD)] 102.5g/l (5.9) g/l of hemoglobin and 5.6 ng/l (3.1) ng/ml of ferritin. At 5 years of age all children were healthy and without anemia. One child had positive antibody to hepatitis A virus. The results of Griffith's test at five years - anemic/non-anemic at 9 months of age. The mean(sd) - p : general coefficient - 100.8 (6.6)/99.5 (7.1) - 0.48; locomotor 110.2 (6.9)/109.3 (6.5) - 0.62; personal-social - 99.1 (11.4)/95.7(11.6) - 0.28; hearing-speech - 93.8 (9.1)/95.3 (13.7) - 0.64; hand-eye - 98.2 (13.2)/99.1 (14.3) - 0.79; performance - 97.5 (17.6)/96.9 (13.6) - 0.88; practical reasoning - 89.8 (9.1)/86.3(7.1) - 0.21.

Conclusions: As only one child had positive antibody to hepatitis A virus, the study population may be considered as belonging to a developed region. These results suggest that, at least in developed regions, infants who receive an early treatment for their mild IDA may not be affected in global development at the age of five.

Key-words: iron deficiency anemia; development; infants; Griffiths test.

INTRODUÇÃO

A deficiência de ferro é a deficiência nutricional isolada mais frequente no mundo. Afeta quase dois bilhões de pessoas (WHO/FAO, 1998). A sua expressão mais grave, a anemia por deficiência de ferro (ADF), tem implicações patológicas: menor tolerabilidade ao exercício, irritabilidade, risco de parto prematuro e atraso de desenvolvimento no lactente¹. Estudos recentes demonstraram também efeito negativo sobre o rendimento acadêmico em crianças em idade escolar e adolescentes e na capacidade de concentração em adultos^{2,3}.

Nos últimos trinta anos a ADF em lactentes, idade onde esta patologia é mais prevalente - 20% na população deste estudo⁴ -, começou a ser associada a inferior desempenho nos testes de desenvolvimento quando comparado aos de lactentes sem anemia. Este dado, que mereceu contestação durante muitos anos, e particularmente entre nós, é generalizadamente aceite: os lactentes com ADF têm resultados nos testes de desenvolvimento infe-

riores aos seus pares sem ADF¹.

Após terapêutica com ferro, de algumas semanas a três meses, na maioria dos trabalhos não se encontra melhoria de todos os parâmetros de desenvolvimento¹.

Estes resultados levaram a duas posições: aqueles entusiastas que concluíam que a ADF era a causa tratável mais frequente de atraso de desenvolvimento na infância e os que concluíam que mesmo com o tratamento a ADF deixava sequelas irreversíveis no desenvolvimento. Para estes últimos era preciso provar que estas alterações se mantinham; e então, efectuaram-se estudos com seis meses de terapêutica com ferro, e aos cinco, sete e dez anos após terapêutica eficaz continuaram a mostrar diferenças nos testes de desenvolvimento aplicados¹. Era então possível determinar dez anos depois, aplicando testes de desenvolvimento, quem tinha tido, ou não, ADF em lactente⁶. Dado a possibilidade de, repercussões negativas no desenvolvimento provocadas por agressões diversas - exemplo: malnutrição proteico-calórica⁷ - provocarem respos-

tas adaptativas de cada criança ao factor agressor e sua intensidade, fazer esta afirmação pareceu-nos pouco fundamentada do ponto de vista de rigor de investigação clínica com crianças, nomeadamente ao ignorarem qual determinante pode ser o seu meio ambiente. Um interessante trabalho de Pollitt vem abordar esta dificuldade na investigação e reafirmar que modificações no desenvolvimento psico-biológico não traduzem, necessariamente, alterações cerebrais⁷.

Como a maioria dos mais importantes trabalhos sobre ADF em lactentes foram efectuados em crianças de países em desenvolvimento ou em grupos populacionais desfavorecidos, concluiu-se que a ADF era uma marca de deficiência social, e tão anti-democrática que, por mais que se fizesse ela lá estaria a estigmatizar a criança⁸.

Visão mais científica e menos social especulava que o cérebro ainda não amadurecido do lactente era susceptível à ADF que causaria sequelas irreversíveis. Os estudos em lactentes com potenciais evocados auditivos alterados conforme tinham ou não ADF apoiavam esta hipótese⁹.

Mas seria possível que uma deficiência nutricional ligeira e temporária provocasse tantos danos quando é da natureza do ser humano a sua grande capacidade em se adaptar? Por que não ver os resultados ao contrário; será que estávamos a estudar ADF ou estaríamos a estudar crianças com maior risco de ADF, oriundos de famílias problemáticas, com falta de estimulação, com abandono social só porque seria entre estas mais fácil obter grande número de crianças com ADF?

Se as crianças de um país europeu com rede de ensino pré-escolar, suplementos nutricionais na infância, estimuladas, sem malnutrição clínica excepto ADF, após terem ADF em lactentes e atraso de desenvolvimento forem tratadas durante três meses e parcialmente recuperarem⁵, completarmos o tratamento e dermos tempo à criança e à natureza, não poderão ultrapassar este entrave ao desenvolvimento e, se lhe dermos tempo suficiente, ficarem com desenvolvimento normal em relação aos seus pares?

Se sim, então os estudos que mostraram alterações após dez anos apenas espelham condicionalismos sociais mais frequentes em países em vias de desenvolvimento e não sequelas imputáveis à ADF ligeira na infância. E se dermos condições a estas crianças, as consequências do nascimento em condições desfavorecidas pode ser alterado e não constituir um estigma que marque o indivíduo para toda a vida.

Estudar o que se verifica em relação a ADF em lactentes num país europeu em que provavelmente a ADF é um factor mais facilmente isolado a actuar sobre o desenvol-

vimento, é o objectivo deste estudo, que se resume à pergunta: *crianças que quando lactentes tiveram atraso de desenvolvimento global por ADF, aos cinco anos de vida recuperaram esse atraso de desenvolvimento global quando comparadas com um grupo controlo sem ADF?*

MÉTODOS

Convocaram-se duzentos e vinte lactentes com nove meses de vida que tinham nascido com peso adequado à idade gestacional^{10,11} e de termo, saudáveis, no Hospital de São Marcos em Braga; e em cento e oitenta e oito deles os pais autorizaram colheita de sangue para hemograma com esfregaço, ferro, transferrina e ferritina. Foi definida ADF como hemoglobina (hg) <110 g/l e ferritina <12 ng/ml¹²⁻¹⁴. Os lactentes foram observados pela mesma Pediatra e foi efectuada somatometria (peso, estatura, perímetro cefálico e índices nutricionais clínicos – índice de Kanawati e McLaren e McLaren e Read). Foi preenchido protocolo do qual constava dados da alimentação (exemplo: número de meses de aleitamento materno), suplementos vitamínicos, classe social, escolaridade e rendimento dos pais, número de irmãos, quem cuidava habitualmente a criança, e dados do nascimento constantes do processo clínico¹⁵.

Das cento e oitenta e oito crianças observadas, trinta e sete apresentaram ADF, tendo sido tratadas com ferro oral, 3mg/Kg/dia, até à normalização da hemoglobina e da ferritina e esta normalização foi obtida entre os 4 e os 6 meses de terapêutica.

Passados quatro anos (aos cinco anos de idade das crianças), convocaram-se as trinta e sete crianças com ADF através de carta, informando o motivo da convocatória. Seleccionaram-se aleatoriamente, e convocaram-se, outras trinta e sete crianças sem ADF em lactentes que constituíram o grupo de controlo. Foram devolvidos dezassete cartas por mudança de endereço, tendo comparecido vinte e nove crianças do grupo ADF e vinte e oito do grupo controlo.

Em todas as crianças foi efectuado protocolo com determinação da somatometria (peso, estatura, índice de massa corporal e pregas cutâneas), frequência e duração do ensino pré-escolar, cuidados de saúde (exemplo: vacinação), internamentos, acidentes, intoxicações, problemas de saúde, quem cuidava habitualmente a criança, repetição da pergunta acerca do número de meses de aleitamento materno, classe social¹⁶, anos de escolaridade da mãe, número de irmãos e três sub-escalas da HOME Inventory¹⁷. Foi ainda proposta a colheita de sangue para determinação de hemograma, ferro, transferrina e ferritina, proteína C reactiva e imunoglobulina total contra o vírus da hepatite A.

O desenvolvimento aos cinco anos de idade foi avaliado através do teste de desenvolvimento de Griffiths, aplicado pela mesma Psicóloga que ignorava se as crianças apresentavam, ou não, ADF em lactentes¹⁸⁻²⁰. Apenas duas crianças, uma em cada grupo, não foram avaliadas em termos de desenvolvimento por não terem comparecido para a realização do teste.

Todos os dados do estudo das duzentas e vinte crianças estão informatizadas de forma confidencial (identificação numérica apenas do conhecimento da Pediatra) e os dados foram tratados no programa SPSS®.

Foi utilizado o teste *t*. Foi considerado valor com significado estatístico um valor de $p < 0,05$.

O trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética do Hospital de São Marcos.

RESULTADOS

Das cento e oitenta e oito crianças que efectuaram colheita de sangue aos nove meses em trinta e sete (19,7%) foi diagnosticada ADF; neste grupo a média (desvio-padrão) de hemoglobina foi de 102,4 g/l (dp=5,3) e a de ferritina 5,8 ng/ml (dp=3,2). Nenhuma das crianças com ADF apresentava índices nutricionais clínicos de malnutrição proteico-calórica. Os suplementos de vitaminas C e D não apresentavam diferenças significativas entre os dois grupos.

Destas trinta e sete crianças com ADF, vinte e oito foram avaliadas aos cinco anos de idade não se tendo observado diferenças significativas nos valores da hemoglobina e da ferritina aos nove meses -média (desvio-padrão) da hemoglobina: 102,5 g/l (5,9) g/l e da ferritina: 5,6 ng/l (3,1) ng/ml -, das crianças com e sem avaliação aos cinco anos.

As vinte e oito crianças seleccionadas como grupo controlo (sem ADF em lactentes) apresentavam aos nove meses uma hemoglobina média de 120,7 g/l (dp=7,1) e ferritina média de 22,7 ng/ml (dp=4,7).

Não se observaram diferenças entre as 28 crianças com ADF em lactentes e o grupo controlo em relação à classe social e à escolaridade da mãe, no número de meses de aleitamento materno ou quem cuidava habitualmente a criança. A distribuição por sexo foi de 14 rapazes e 14 raparigas no grupo controlo e de 15 rapazes e 12 raparigas no grupo ADF.

Nenhuma das crianças, em ambos os grupos, tinha adquirido doença crónica, ou outro tipo de patologia que interferisse com o desenvolvimento.

Aos cinco anos nenhuma criança apresentava ADF, média (desvio-padrão) da hemoglobina 125,4 g/l (6,9 g/l) e da ferritina 16,1 ng/l (7,9 ng/l). Apenas uma criança, do

grupo controlo, apresentava anticorpo anti vírus da hepatite A positivo. Das 55 crianças, 15 mantinham-se em casa e as restantes integravam o ensino pré-escolar pelo menos desde os três anos. Das que estavam em casa, 2 estavam com ama, 5 com a avó e as restantes com a mãe. Oito eram do grupo ADF, incluindo as 2 que estavam com ama, e 7 do grupo controlo. Não se verificaram diferenças significativas nos resultados da HOME Inventory, na classe social e nos anos de escolaridade da mãe entre os dois grupos. O HOME Inventory não tinha sido efectuado aos nove meses mas os dados sociais não se tinham modificado nas observações dos nove, doze e quinze meses e cinco anos.

Os resultados do teste de Griffiths aos cinco anos de idade, os valores da somatometria ao nascimento, aos nove meses e aos cinco anos das 55 crianças estão representados no quadro I e II, respectivamente.

Quadro I – Média (desvio-padrão) do teste de Griffiths aos 5 anos de crianças com e sem ADF em lactentes

	ADF aos 9 meses				
	Com ADF (n=27)		Sem ADF (n=28)		<i>t</i> -teste
	Média	(DP)	Média	(DP)	<i>p</i>
Teste de Griffiths aos 5 anos					
Motor	110,2	(6,9)	109,3	(6,5)	,622
Pessoal-social	99,1	(11,4)	95,7	(11,6)	,278
Audição-linguagem	93,8	(9,1)	95,3	(13,7)	,642
Olho-mão	98,2	(13,2)	99,1	(14,3)	,790
Desempenho	97,5	(17,6)	96,9	(13,6)	,884
Raciocínio prático	89,8	(9,1)	86,3	(7,1)	,207
Quociente geral	100,8	(6,6)	99,5	(7,1)	,480

ADF: Anemia por deficiência de ferro

Quadro II – Média (desvio-padrão) do peso e estatura ao nascimento, nove meses e cinco anos das crianças, com e sem ADF, em lactentes

	ADF aos 9 meses				p
	Com ADF		Sem ADF		
	(n=27)		(n=28)		
	Média	(DP)	Média	(DP)	
5 anos					
Peso (g)	20937,0	(3677,7)	22114,3	(3804,0)	,249
Estatura (cm)	114,3	(5,4)	111,3	(18,5)	,426
9 meses					
Peso (g)	8948,5	(946,8)	9149,8	(1269,2)	,509
Comprimento (cm)	70,4	(2,6)	72,1	(2,8)	,019
Nascimento					
Peso (g)	3236,7	(452,3)	3468,9	(439,3)	,059
Comprimento (cm)	49,5	(2,1)	50,4	(1,5)	,072

ADF: Anemia por deficiência de ferro; DP: desvio-padrão

DISCUSSÃO

Estas crianças que tinham ADF aos nove meses e o seu grupo controlo sem ADF que não apresentavam diferenças no teste de desenvolvimento de Griffiths aos cinco anos podiam muito simplesmente nunca ter tido alterações de desenvolvimento por o grau de ADF ser ligeiro. Mas aos doze e quinze meses foi avaliado o desenvolvimento de alguns destes lactentes com ADF e sem ADF utilizando o teste de Griffiths pela mesma Psicóloga que desconhecia se a criança tinha ou não ADF. As crianças com ADF tinham atraso de desenvolvimento e, após três meses de tratamento com ferro oral, apesar da correcção da ADF, que só não se verificou numa, o desenvolvimento comparativo só era igual para alguns dos parâmetros, não tendo recuperação completa em todos, mas com melhoria significativa nas sub-escalas - locomotor e olho-mão⁵⁻²¹.

Quando o objecto de estudo são crianças e temos de nos cingir a números escassos temos de dar uma especial atenção à significância da amostra. No trabalho aos doze e quinze meses neste grupo de crianças encontramos diferenças com significado estatístico e encontrá-las determinou que não necessitávamos de maior número de crianças para o estudo. Neste caso, como não encontramos diferenças a análise tem de ser, será que não encontramos porque não havia ou será que não encontramos porque o número de crianças não foi suficiente?

Os números globais com resultados das sub-escalas tanto a favor como contra o grupo controlo e com diferenças nunca superiores a 3,5 pontos em média, leva a inferir não haver mesmo diferença no resultado do teste de desenvolvimento entre os dois grupos, pelo menos no quociente geral que é até ligeiramente inferior no grupo sem ADF. Só dois estudos de seguimento de crianças com ADF, até aos 18 meses²² e doze meses²³ já ultrapassaram a meia centena, mas a mais longo prazo não, e apenas um estudo tratou completamente as crianças com ADF, tratamento de seis meses⁸.

Por isso estes dados dizem com segurança que este grupo de crianças seguidas prospectivamente, tiveram ADF e tiveram atraso de desenvolvimento por ADF²¹. Recuperaram parcialmente, tendo, aos quinze meses, valores similares ao grupo sem anemia, sobretudo porque o grupo controlo dos doze para os quinze meses, praticamente não adquiriu mais capacidades enquanto que o grupo ADF, tratado, as adquiriu e suficientes para igualar o grupo controlo²¹. Mas a recuperação do atraso de desenvolvimento por ADF só foi significativa em duas sub-escalas²¹.

Estas crianças com ADF em lactentes e o seu grupo controlo sem ADF em lactentes foi analisado aos cinco

anos de vida e os resultados do teste de Griffiths não mostraram, como já referimos, diferenças com significado estatístico (Quadro I). Então as alterações de desenvolvimento que só estavam parcialmente corrigidas aos quinze meses foram neste período corrigidas: a noxa afectou o desenvolvimento de forma prolongada mas não irreversível.

Outros autores, como por exemplo, B. Lozoff^{1,6,8}, encontraram diferenças seis meses, cinco e dez anos após terapêutica correctora das anomalias hematológicas. Porque estes diferentes resultados? Provavelmente porque a grande maioria dos trabalhos publicados sobre atraso de desenvolvimento por ADF na infância são de países em vias de desenvolvimento ou sub-grupos populacionais desfavorecidos em que a ADF raramente constitui a única agressão ao desenvolvimento normal da criança. Portugal, em que as condições nos últimos anos o tornaram um país desenvolvido - dois por cento de positividade para o anticorpo da hepatite A traduz já um alto nível sanitário, com ensino pré-escolar em 73% das crianças, frequentado desde pelo menos os três anos de vida, famílias estáveis, cooperantes com a saúde dos filhos, só não foram reavaliadas passados quatro anos as que as “cartas” não encontraram, estimuladoras do ensino dos filhos e sem malnutrição clínica, excepto a malnutrição que provocou a ADF em lactentes, e sem ADF aos cinco anos - reúne as condições necessárias para a ADF ligeira puder ter sido uma noxa mais isolada no desenvolvimento destas crianças e recuperável após terapêutica e tempo suficiente, pelo menos no desenvolvimento global.

O uso da HOME Inventory como parâmetro da avaliação da estimulação em casa, não mostrou também ambiente em casa distinto entre os dois grupos.

Estes resultados apoiam o conceito de que a ADF ligeira repercute-se no desenvolvimento e que por isso deve ser tratada. Mas se o for precocemente não deverá constituir causa definitiva de atraso global de desenvolvimento à semelhança do que se verificou com a malnutrição proteico-calórica⁷.

Se é recuperável parece ser mais fácil de explicar por um potencial motor menor ou maior irritabilidade no lactente que o torna num indivíduo menos inter-actuante com o meio e por isso menos propício a aprender.

Mas a ADF traduz depleção a nível celular, lesão a nível cerebral? Para Pollit *et al*, uma alteração de desenvolvimento não traduz necessariamente uma lesão a nível cerebral; mas se se demonstrarem lesões a nível cerebral, irreversíveis, mesmo para ADF ligeira, nomeadamente problemas de mielinização, piores resultados com potenciais evocados auditivos⁹ e no teste de Fanagan²³ então tam-

bém o cérebro poderá ter mecanismos de compensação que determinam que estas crianças aos cinco anos mostrem resultados globais no teste de desenvolvimento iguais aos seus pares sem ADF em lactentes. Mais uma vez as informações fornecidas pelos potenciais evocados, poderiam explicar o pouco relacionamento com o meio, mesmo, quando não há atraso motor mas tornariam a hipótese de sequela mais provável. Como não podemos ir até ao cérebro da criança julgamos que um modelo animal que seja considerado como mimitizador da ADF na infância (por exemplo: o rato jovem) poderá permitir estudar o cérebro e confirmar ou não esta hipótese. Mas, independentemente dos resultados, auxiliar-nos-á a encontrar resposta para a questão: quais são as repercussões neurocomportamentais da ADF no lactente?

AGRADECIMENTOS

Às crianças e famílias envolvidas no estudo. Ao Serviço de Patologia Clínica do Hospital de São Marcos.

BIBLIOGRAFIA

1. S. GRANTHAM-MCGREGOR, C.ANI. A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children. *J.Nutr.* 2001; 131: 649S-668S.
2. HALTERMAN IS, KACZOROWSKI IM, ALIGNÉ A, AUINGER P, SZILAQYI PG. Iron deficiency and cognitive achievement among school-aged children and adolescents in the United States. *Pediatrics* 2001; 107:1381-1386.
3. HAAS JD, BROWNLIE T. Iron Deficiency and reduced work capacity: a critical review of the research to determine a causal relationship. *J.Nutr.* 2001;131: 676S-690S.
4. ANTUNES H, COSTA-PEREIRA A, CUNHA I, RAPOSO T, GARCIA F, BEIRÃO M. Iron deficiency anemia in infants: who should we supplement? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 22 (4): 426. (Abs)
5. ANTUNES H, GONÇALVES S, TEIXEIRA-PINTO A, COSTA-PEREIRA A. Does the effect of iron deficiency anaemia on development revert with iron therapy? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28 (5): 586. (Abs)
6. LOZOFF B, JIMENEZ E, HAGEN J, MOLLEN E, WOLF AW. Poorer behavioral and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy. *Pediatrics* 2000; 105: E51.
7. E. POLLITT. The development and probabilistic nature of the functional consequences of iron-deficiency anemia in children. *J Nut* 2001; 131: 669S-675S.
8. LOZOF B, WOLF AW, JIMENEZ E: Iron-deficiency anemia and infant development: effects of extended oral iron therapy. *J Pediatr* 1996; 129(3): 382-389.
9. RONCAGLIOLO M, GARRIDO M, WALTER T, PEIRANO P, LOZOFF B: Evidence of altered central nervous system development in infants with iron deficiency anemia at 6 mo: delayed maturation of auditory brainstem responses. *Am J Clin Nutr* 1998; 68(3): 683-90.
10. LUBCHENCO, L.O., HANSMAN, C., DRESSLER, M. AND BOYD, E. "Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation". *Pediatrics* 1963; 32 (5): 793-800.
11. LUBCHENCO, L.O., HANSMAN, C., AND BOYD, E. "Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks". *Pediatrics* 1966; 37(3): 403-408.
12. INTERNATIONAL NUTRITIONAL ANEMIA CONSULTATIVE GROUP (INACG), World Health Organisation (WHO) and United Nations Children's Fund (UNICEF). Guidelines for the Use of Iron Supplements to Prevent and Treat Iron Deficiency Anemia. 1998. ILSI Press, Washington DC.
13. MALE C, PERSSON LA, FREEMAN V, GUERRA A, VAN'T HOF MA, HASCHKE F and the Euro-Growth Iron Study Group. Prevalence of iron deficiency in 12-mo-old infants from 11 European areas and influence of dietary factors on iron status (Euro-Growth study). *Acta Paediatr* 2001; 90: 492-498.
14. Centers For Disease Control And Prevention (CDC). Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. *Mor Mortal Wkly Rep CDC Surveill Summ* 1998; 47:1-29.
15. ANTUNES H, COSTA-PEREIRA A, CUNHA I, RAPOSO T, GARCIA M, BEIRÃO I. Prevalência de anemia por deficiência de ferro de acordo com o tipo de alimentação do lactente. *Acta Méd Port* 2001; 14: 411-414.
16. OFFICE OF POPULATION CENSUSES AND SURVEYS. Classification of occupations. 1980 London:Her Majesty's Stationery Office.
17. HOME Inventory for the measurement of environment for families of infants and toddlers – HOME. Bradley & Caldwell, 1984; Figueiredo, 1997.
18. GRIFFITHS, R: The Abilities of Babies. A Study in Mental Measurement. (London, UK: University of London Press), 1954.
19. GRIFFITHS, R. (1970) The Abilities of Young Children. A Comprehensive System of Mental Measurement for the First Eight Years of Life. (London, UK: Child Development Research Center).
20. GRIFFITHS R. The abilities of young children: a comprehensive system of mental measurement for the first eight years of life. Bucks, UK 1984: The Test Agency.
21. ANTUNES H, GONÇALVES S, TEIXEIRA-PINTO A, COSTA-PEREIRA A. O atraso de desenvolvimento nas crianças com anemia por deficiência de ferro é revertida pela terapêutica com ferro? *Acta Médica Portuguesa* 2002; 15:1-4.
22. SHERRIFF A, EMOND A, BELL JC, GOLDING J; ALSPAC STUDY TEAM. Should infants be screened for anaemia? A prospective study investigating the relation between haemoglobin at 8, 12, and 18 months and development at 18 months. *Arch Dis Child* 2001; 84(6):480-5.
23. LOZOFF B, DE ANDRACA I, CASTILLO M, SMITH JB, WALTER T, PINO P. Behavioral and developmental effects of preventing iron-deficiency anemia in healthy full-term infants. *Pediatrics* 2003; 112 (4): 846-854.